

## **ESTRATÉGIA E ADESÃO DA VACINAÇÃO CONTRA HPV NO MUNICÍPIO DE AMPARO, SÃO PAULO, BRASIL**

Bruna Regina Binotti Ruas <sup>1</sup>, Larismar Silvério dias Biagioli <sup>1</sup>, Mariana Tavares Buzo <sup>1</sup>, Thalita Cristina Marques da Silva <sup>1</sup>, Joyce Beira Miranda da Silva <sup>2</sup>, Aline Gritti Rodrigues <sup>3</sup>, Daniela Vasconcellos Dini da Cruz Pires <sup>3</sup>, Tania Cristina Massaro <sup>3</sup>

- 1- Autores: Alunas do 8º semestre do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense UNIFIA
- 2- Orientador (a): Professora e Coordenadora do curso de graduação em Biomedicina do Centro Universitário Amparense UNIFIA
- 3- Co-orientador (a): Professoras de graduação do Centro Universitário Amparense UNIFIA

### **Resumo**

O câncer do colo do útero é uma doença grave e um grande problema de saúde pública nos países em desenvolvimento devido à alta incidência e mortalidade. Em 2014 a vacina contra HPV foi introduzido no Brasil como mais uma forma de prevenção . O Ministério da saúde adotou a vacina quadrivalente, a qual protege contra os 4 tipos de HPV, 6, 11, 16, 18. A administração foi ofertada em 3 doses em 2014 e 2015 e 2 doses em 2016 . A estratégia adotada para a vacinação, ou seja, o local onde haverá a vacinação (escolas e/ou UBSs) fica a cargo de cada Secretaria municipal de saúde. Objetivo desse estudo foi avaliar as estratégias adotadas para a vacinação contra HPV no município de Amparo e analisar os resultados em relação à adesão em 2014 e 2015 para as adolescentes de 9 a 13 anos de idade. Os dados foram obtidos através de um questionário com questões de múltipla escolha que foi aplicado à profissional responsável pela vacinação, no Departamento de Vigilância epidemiológica de Amparo. Após a aplicação do questionário, os dados foram tabelados em planilha de Excel e as análises estatísticas foram feitas através do teste de qui-quadrado. Com os resultados dessa pesquisa, analisamos que, a estratégia adotada pelo município de Amparo em 2014 foi à vacinação nas Unidades básicas de saúde (UBSs) e nas escolas públicas e privadas, atingindo uma cobertura vacinal de 134% na 1ª dose e 76% na 2ª dose, em 2015, a estratégia foi somente nas UBSs com uma cobertura de 71% na 1ª dose e 50% na 2ª, mostrando com clareza que estratégia adotada nas UBSs juntamente com as escolas públicas e privadas foi a melhor escolha, pois, houve uma drástica queda na cobertura quando a escolha foi somente nas UBSs, A falta de informação e esclarecimento do público alvo e seus responsáveis também teve importante papel para a baixa adesão, pois, divulgação da vacinação no município foi realizada através de mídia local, rádio, TV e internet, porém sem a conscientização sobre o assunto. Os pais e ou

responsáveis foram informados sobre a vacinação através de um comunicado, enviado pela escola através das adolescentes o que é inviável, pois, a grande maioria não entrega os comunicados aos pais. Concluímos que além de optar pela vacinação nas UBSs juntamente com as escolas, palestras educativas deverão ser realizadas anteriormente a vacinação tanto para os pais quanto para as adolescentes e também aos profissionais envolvidos na campanha. Fazer uma parceria com a Faculdade UNIFIA para a realização dessas palestras, através dos professores e alunos do curso de Biomedicina, seria de grande importância, pois, atingir a meta em vacinar o maior número possível de meninas só será alcançada quando a população for informada adequadamente gerando a conscientização sobre a importância da imunização.

**Palavras Chave:** Papiloma Vírus Humano (HPV), Vacina, Prevenção.

## **Introdução**

Segundo a Agência Internacional para pesquisa sobre o câncer (IARC), o Papiloma Vírus Humano (HPV) é um vírus que apresenta mais de 200 genótipos diferentes, sendo 12 deles considerados oncogênicos e associados a neoplasias malignas do trato genital, enquanto os demais subtipos virais estão relacionados a verrugas genitais e cutâneas.

Mulheres infectadas pelo vírus HPV podem desenvolver lesões intraepiteliais cervicais, e quando não identificadas precocemente podem levar ao desenvolvimento do câncer e posteriormente à morte. (RIBEIRO, 2015).

O câncer do colo do útero é uma doença grave, sendo um importante problema de saúde pública devido à alta incidência e mortalidade, especialmente nos países em desenvolvimento. (LADNERL, 2014).

Dados globais apontam que o número estimado de mulheres infectadas pelo vírus é de aproximadamente 291 milhões, correspondendo a 10,4% de todas as mulheres no mundo, com predomínio de 16,9% em mulheres com menos de 25 anos. São aproximadamente 500 mil novos casos de câncer do colo de útero no mundo, resultando em 270 mil mortes. Isso se dá, pois, a probabilidade do contato com o vírus HPV fica entre 50 e 80% após três anos do início da atividade sexual (LADNERL, 2014).

A estimativa no Brasil para 2016 é de 16.340 mil novos casos de câncer do colo do útero que tem sua principal causa o vírus HPV, sendo 15 mil novos casos para cada 100 mil mulheres (INCA 2015).

Segundo INCA, a transmissão da infecção pelo HPV pode ocorrer por via sexual, através de microfissuras na mucosa ou na pele da região anogenital, e também através do contato com a pele da vulva, região perineal, perianal e bolsa escrotal. A prevenção primária da doença consiste em evitar o risco de contágio, portanto o uso de preservativos durante a relação sexual com penetração é necessário apesar de proteger parcialmente do contágio pelo HPV. O exame de Papanicolaou detecta as alterações precoces dessa neoplasia permitindo reconhecer modificações celulares no colo uterino.

Segundo as Diretrizes do Ministério da Saúde, o exame preventivo deve ser realizado, pelas mulheres entre 25 a 64 anos de idade, que já tiveram início na relação sexual. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo de um ano, se os resultados forem normais, o exame passara a ser feito a cada três anos.

Os tipos virais oncogênicos mais comuns são HPV 16 e 18, responsáveis por cerca de 70% das lesões de alto grau, enquanto os HPV 6 e 11 estão associados a 90% das verrugas anogenitais. No Brasil o tipo de HPV mais frequente é o 16 com 53,2%, seguido pelo tipo 18 com 15,8% (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2015).

Após o contato com o vírus e a interação do genoma do HPV aos cromossomos temos a transformação celular oncogênica do colo uterino (NAKAGAWA *et al.*, 2010).

Como consequência ocorre a desregulação no processo de expressão das proteínas E6 e E7 que agem nos reguladores do ciclo celular, tendo como resultado a mutação cromossômica alterando as funções da pró-oncogênese e do gene onco-supressor, levando a indução da carcinogênese cervical. (COELHO *et al.*, 2008).

Um fator importante para que ocorra o desenvolvimento da doença é a persistência da infecção pelo vírus HPV. Essa persistência esta associada a cofatores, que atuam juntamente com o HPV, que incluem a multiplicidade de parceiros, início precoce da atividade sexual, anticoncepcionais, tabagismo e sistema imunológico comprometido, o que aumentam as chances do contato com o vírus (IARC).

Como mais um método de prevenção, foi desenvolvida a vacina contra HPV, sendo disponibilizadas duas vacinas, a bivalente com antígenos para HPV 16 e 18 (Cervarix), e a quadrivalente que contém adicionalmente os antígenos para HPV 6, 11, 16 e 18 (Gardasil) (JIT *et al.*; 2015).

A vacina quadrivalente foi a primeira a ser licenciada em 2006 e em 2007 a bivalente, ambas devem ser administradas se possível antes do início da atividade sexual, ou seja, antes da exposição ao vírus.

Em 2014, o Ministério da Saúde, incluiu no calendário vacinal do Sistema único de Saúde (SUS) a vacina quadrivalente papilomavírus humano 6, 11, 16, 18 (recombinante). Através da tecnologia recombinante, a vacina quadrivalente é produzida a partir de proteínas estruturais L1 purificadas, que não trazem riscos a saúde. Essas proteínas produzem um tipo específico de HPV que não contem produtos vivos ou DNA viral, sendo, portanto não infecciosas. (WHO 2014).

A vacinação em 2014 foi direcionada às meninas de 11 a 13 anos, em 2015 as meninas de 9 a 11 anos e 12 a 14 anos para aquelas adolescentes que iniciaram a vacinação e não receberam a segunda dose. (Ministério da saúde, 2015). Em 2016, meninas de 9 a 13 anos deverão ser vacinadas (INCA 2016).

A estratégia a ser adotada para a vacinação do HPV fica a cargo das Secretarias Municipais de Saúde de cada município, ou seja, nas UBS e/ou nas instituições escolares (vacinação extramuros). (FREGNANI et al., 2013).

O esquema vacinal estendido foi adotado pelo Ministério da Saúde em 2014 e 2015, aplicando-se três doses, onde a segunda dose é aplicada após seis meses à primeira, e a terceira após 60 meses (Ministério da saúde, 2014).

Segundo a organização mundial da saúde, as vacinas comercializadas utilizando o calendário em três doses são altamente imunológicas em meninas de 9 a 15 anos, onde se observa a permanência dos anticorpos por até oito anos. Com as vacinas quadrivalentes as taxas de soropositividade em ensaio IgG total chegam a 94,3% para o tipo 6, 89,4% para o tipo 11, 99,5% para o tipo 16 e 88,8% para o 18 (WHO,2014).

Estudos recentes mostram que o esquema com duas doses não apresentaram respostas imunológicas inferiores em meninas saudáveis de 9 a 14 anos quando comparadas as mulheres de 15 a 25 anos que receberam as três doses.

Portanto em 2016 o esquema vacinal no Brasil passou a ser com duas doses, onde a segunda dose deve ser administrada seis meses após a primeira (INCA 2016).

Através de vários estudos pode-se observar que com a vacina podemos ter uma eficácia entre 97% a 100% na prevenção de lesões precursoras do câncer do colo do útero. Com essa prevenção primária das lesões precursoras, teremos consequentemente a prevenção secundária do câncer cervical invasivo. (NUNES; ARRUDA; PEREIRA; 2015)

Por ser uma vacina nova e a população não estar familiarizada com o tipo de doença que irá prevenir, acabam-se criando receios principalmente em relação aos efeitos adversos que ela pode causar (WHO, 2014).

Dentre os efeitos adversos leves observou-se dor no local da injeção relatado em 80% dos casos, dores severas foram relatadas em 6% (EMEA CHMP, 2007; Markowitz *et al.*, 2007)

Einstein e colaboradores, em um estudo comparativo entre as duas vacinas, observaram que as reações locais tiveram maior percentual para a vacina bivalente do que a quadrivalente, como dor no local (92,9% bivalente, e 71,6% para quadrivalente) vermelhidão (44,3% bivalente, 25,6% quadrivalente) e inchaço (36,5% Bivalente, 21,8% quadrivalente). Eventos adversos sistêmicos leves, possivelmente relacionados com a vacinação incluíram dor de cabeça, tonturas, mialgia, atralgia e sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e dor abdominal). Para mulheres grávidas não é recomendado a vacina por falta de estudos específico que garantam a segurança para a mãe e o bebê.

Em uma revisão sistemática da literatura, observou-se que a vacina tem um perfil adequado de segurança, onde não foram identificados riscos significativamente elevados em relação a efeitos adversos graves, quando se comparou a população vacinada com as não vacinadas (Quintão, et al, 2014).

## **Objetivo**

Avaliar qual estratégia obteve melhor resultado em relação à adesão para vacinação contra HPV ofertada pelo SUS no município de Amparo SP, através dos dados obtidos referentes à cobertura vacinal, correlacionando o número de doses que foram aplicadas às adolescentes de 9 a 13 anos, com o objetivo de verificar se a proposta do ministério da saúde em vacinar o maior número possível de adolescentes na faixa etária definida foi atingida.

Implantar programas de conscientização com palestras educativas para as adolescentes e pais formando uma parceria com os professores e alunos de Biomedicina do UNIFIA.

## **Materiais e métodos**

Os dados foram obtidos através de um questionário com questões de múltipla escolha que foi aplicado à profissional responsável pela vacinação, no Departamento de Vigilância epidemiológica de Amparo. Segundo dados do IBGE (2010), Amparo possui 65.829 habitantes, sendo estimado para a população do sexo feminino na faixa etária entre 11 a 13 anos de idade em março de 2014 (1º dose da vacina); 464 meninas (11 anos), 479 (12 anos), 404 (13 anos); e para setembro de 2014 (2º dose); 232 (11 anos), 479 (12 anos), 404 (13 anos). Para março de 2015 (1º dose) na faixa etária entre 9 a 13 anos a estimativa foi de 427 meninas (9 anos), 444 (10 anos), 464 (11 anos); e para setembro de 2015 (2º dose) 213 meninas (9 anos), 444 (10 anos), 464 (11 anos), 239 (12 anos).

A profissional foi devidamente esclarecida sobre a natureza da pesquisa e convidada a responder um questionário sobre a cobertura vacinal e a estratégia adotada para a vacinação contra o HPV no município após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Centro Universitário Amparense UNIFIA com o número de parecer 079592/2016 e CAAE:58625316.0.0000.5490.

Os temas das questões incluíam quais os locais escolhidos para a vacinação na 1º e 2º dose no ano de 2014 e 2015, os meios de divulgação da campanha, métodos de informação às adolescentes e responsáveis, efeitos colaterais relacionados à vacina e o número de doses aplicadas em cada faixa etária (9 a 13 anos de idade) nas duas doses em 2014 e 2015.

Após a aplicação do questionário, os dados foram tabelados em planilha de Excel. As análises estatísticas foram feitas através do teste de qui-quadrado.

### **Resultados e Discussão**

Em se tratando da estratégia adotada, ou seja, o local escolhido para a realização da vacinação no município de Amparo, para o ano de 2014, tanto a 1º dose quanto a 2º foram realizadas nas Unidades básicas de saúde (UBSs) e nas escolas públicas e privadas. No ano de 2015, a estratégia adotada para a vacinação nas duas doses foi somente nas UBSs.

Quanto à divulgação da vacinação no município, foram realizadas através de mídia local, rádio, TV e internet. Os pais e ou responsáveis das adolescentes foram informados sobre a vacinação através de um comunicado, enviado pela escola através das adolescentes.

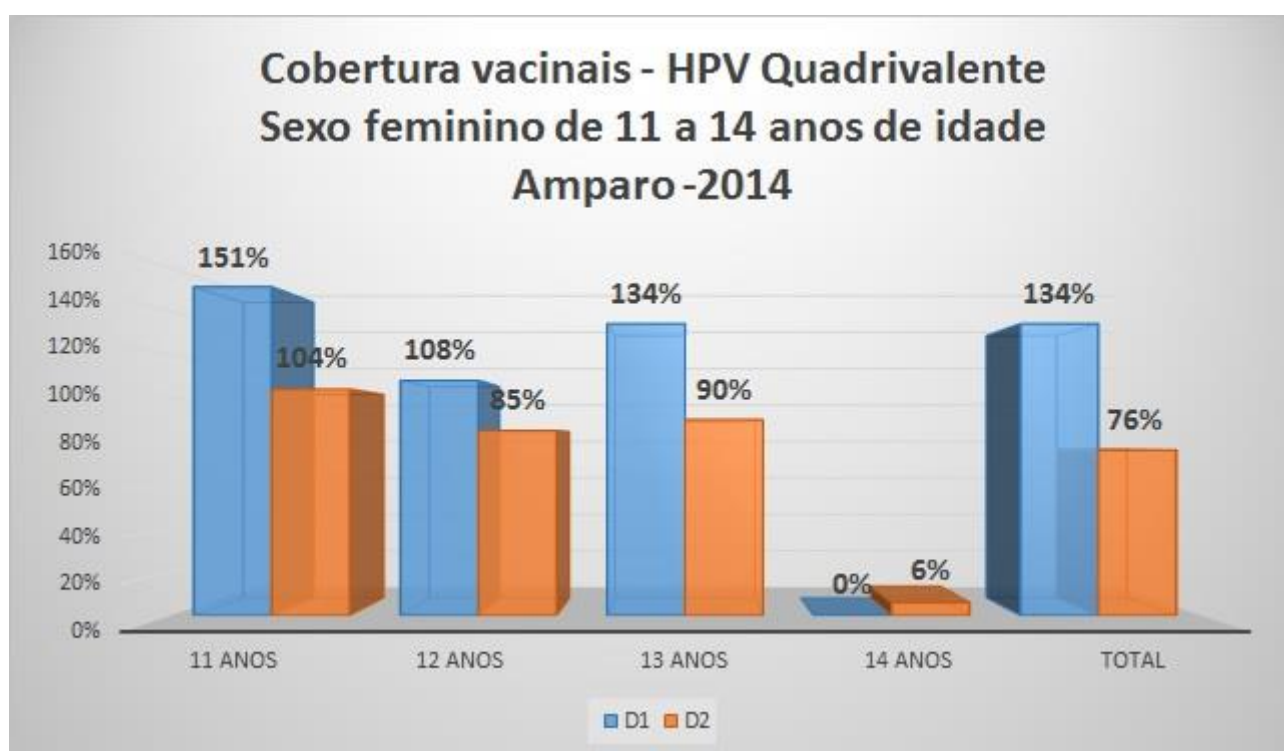
As mesmas não obtiveram informações sobre o que é o HPV e a importância de se tomar a vacina antes da vacinação. Quanto aos efeitos colaterais, não houve relatos relacionados à vacina.

Os dados fornecidos através da Vigilância epidemiológica de Amparo, pelo Sistema de informação do Programa Nacional de imunização – DATASUS- em relação à vacinação contra HPV quadrivalente em 2014 e 2015 se apresenta da seguinte maneira:

Em março de 2014, na 1º dose da vacina foram aplicadas 701 doses (11 anos), sendo a população estimada para 464 meninas (151%); 518 doses (12 anos) estimativa para 479 meninas (108%); 588 doses (13 anos) estimativa para 404 meninas (134%), totalizando 1807 doses, 1347 meninas estimada, obtendo uma cobertura de 134%.

Em setembro de 2014, na 2º dose da vacina foram aplicadas 241 doses (11 anos) população estimada 232 (104%); 413 doses (12 anos) estimativa para 479 meninas (85%), 364 doses (13 anos) estimativa para 404 meninas (90%), 15 doses (14 anos) estimativa para 244 meninas (6%) somando um total de 1033 doses, 1359 meninas, cobertura de 76%.

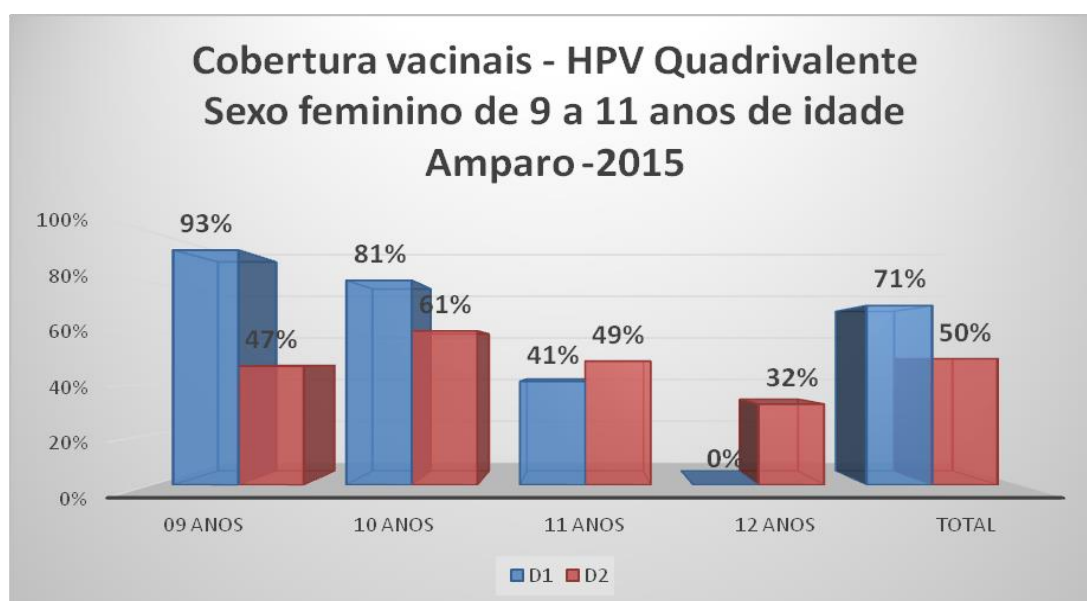
A estimativa para o número de meninas em cada faixa etária foi retirado do último censo realizado (IBGE 2010), o que justifica os resultados acima de 100 %.



Para março de 2015 (1º dose), foram aplicadas 398 doses (9 anos), para uma população estimada em 427 meninas (93%); 359 doses (10 anos) para estimativa de 444 meninas (81%);

191 doses ( 11 anos), para população de 464 meninas ( 41%), totalizando 948 doses, 1335 meninas, cobertura de 71%.

Para setembro de 2015 (2º dose) foram aplicadas 100 doses ( 9 nos), população estimada 213 meninas ( 47%); 270 doses ( 10 anos)estimativa 444 meninas ( 61%), 229 doses ( 11 anos) estimativa para 464 meninas( 49%); 76 doses ( 12 anos) estimativa 239 meninas ( 32%) totalizando 675 doses, 1361 meninas, cobertura de 50%.



Os dados obtidos nessa pesquisa nos mostra com clareza a baixa adesão das adolescentes para a vacinação contra o HPV no município de Amparo.

Baseado nos dados da vacinação no Brasil, disponível no datatus ,no ano de 2014, observamos que o município de Amparo mostra a mesma tendência onde a porcentagem da primeira dose é sempre maior que a segunda dose .

Quando se optou pela estratégia de vacinação nas UBSs juntamente com as escolas públicas e privadas, a meta foi atingida, pois, a adesão ficou em torno de 134% na 1º dose. Já na 2º dose, mesmo sendo utilizada a mesma estratégia houve uma queda na adesão, chegando em 76% a cobertura, o que nos faz concluir que a falta de informação tanto das adolescentes quanto de seus pais e ou responsáveis



em relação ao HPV, e a importância de tomar a vacina corretamente faz toda a diferença na adesão da vacinação.

Em 2015, a adesão foi de 71% na 1ª dose, e 50% na 2ª, o que reforça a indicação de se fazer a escolha da estratégia conjunta com as escolas, pois, a vacinação foi realizada somente nas UBSs, resultando numa queda significativa da adesão quando comparada com a vacinação de 2014.

Podemos observar que além do Brasil outros países que utilizaram a estratégia da vacinação em conjunto com as escolas tiveram melhores resultados com coberturas em torno de 90%, indicando que a melhor estratégia a ser adotada seria em parceria com as escolas (Iadner et al,2014).

## Conclusão

O presente estudo mostra com clareza que a melhor estratégia a ser adotada para a vacinação é a parceria com as escolas públicas e privadas, pois, os índices encontrados mostram a drástica queda na cobertura vacinal no município em questão quando a escolha foi somente nas UBSs. Atribuímos, entre outros fatores, a falta de informação e esclarecimento do público alvo e seus responsáveis como sendo um fator de grande importância relacionado a baixa adesão. Acreditamos que, palestras educativas deverão ser realizadas anteriormente a vacinação tanto para os pais quanto para as adolescentes, mas também aos profissionais envolvidos na campanha. Nesse sentido, fazer uma parceria com a Faculdade UNIFIA para a realização dessas palestras, através dos professores e alunos do curso de Biomedicina, seria de grande importância, pois, atingir a meta em vacinar o maior número possível de meninas só será alcançada quando a população for informada adequadamente gerando a conscientização sobre a importância da imunização.

## Referências Bibliográficas

- 1- BRASIL. Secretária de Estado da Saúde. Coordenadoria de controle de doenças. Centro de vigilância epidemiológica. Divisão de imunização. Informe técnico, vacina contra o papiloma vírus humano (HPV) São Paulo, fevereiro 2014. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/imuni/pdf/HPV14\\_INFORME\\_TECNICO.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/imuni/pdf/HPV14_INFORME_TECNICO.pdf) Consultado em: 18/03/2016
- 2- BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis Coordenação-geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico da

Vacina Papiloma vírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)2015 Adaptado Pelo Programa Estadual de Imunizações- Rs. Brasília, DF, fev. 2015.

Disponível em : [http://www.cosemsrs.org.br/imagens/eventos/cli\\_c1d7.pdf](http://www.cosemsrs.org.br/imagens/eventos/cli_c1d7.pdf) Acessado em 18/03/2016

- 3- COELHO, F. R. C.; et. al. **Câncer do colo do útero**. São Paulo: Tecmedd Editora; 2008
- 4- DISCACCIATI, M. G. Resultados da imunização do HPV no Brasil.s/d. Disponível em:  
<http://www.projeto HPV.com.br>.
- 5- EINSTEIN MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years.(2009)
- 6- EMEA CHMP (2007). European Public Assessment Report.  
Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000721/WC500024636.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000721/WC500024636.pdf)
- 7- FREGNANI, Jose Humberto Tavares Guerreiro et al. A School-Based Human Papillomavirus Vaccination: Program in Barretos, Brazil: Final Results of a Demonstrative Study. Plos One, Barretos, v. 1, n. 1, p.01-09, 10 nov. 2013.
- 8- IARC. INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER Comprehensive cervical cancer control : A Guide to essential practice. Disponível em : <http://screening.iarc.fr/doc/cervicalcancergep.pdf>
- 9- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa/2014. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/mapa.asp?ID=5>. Consultado em 02.02.2016
- 10- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Controle do câncer de colo do útero. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoos\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_nacional\\_controle\\_cancer\\_colo\\_uterio/conceito\\_magnitude](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoos_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/conceito_magnitude). Acesso em: 27/10/2015.
- 11- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Controle do câncer de colo do útero. 2016  
Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2016/esquema\\_de\\_vacinacao\\_ao\\_hpv\\_duas\\_doses](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2016/esquema_de_vacinacao_ao_hpv_duas_doses)  
Acesso em : 19/03/2016
- 12- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Programa Nacional de Controle do Câncer do colo do Útero. Disponível em:  
[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA\\_UTERO\\_internet.PDF](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA_UTERO_internet.PDF)
- 13- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Controle do cancer do colo do útero. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoos\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_nacional\\_controle\\_cancer\\_colo\\_uterio/deteccao\\_precoce](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoos_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/deteccao_precoce)
- 14- JIT M. *et al*. Comparison of two dose and three dose Human Papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. January 2015.

- 15- Ladner, Joël; Besson, Marie-Hélène; Rodrigues, Mariana et al. Performance of 21 HPV vaccination programs implemented in low and middle-income countries, 2009–2013. Ladner et al. BMC Public Health 2014.
- 16- MARKOWITZ L.E, DUNNE E.F, SARAIVA M, LAWSON H.W, CHESSON H, UNGER ER *et al.* Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007;56(RR-2):1-24.
- 17- NAKAGAWA, J. T. T.; SHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e o câncer de colo do útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63(2), p. 307-311, Mar./Abr. 2010.
- 18- NOVAES H. M; Itria, Alexander; Silva, G.A et al. Annual national direct and indirect cost estimates of the prevention and treatment of cervical cancer in Brazil. ,2015.
- 19- NUNES C.B.L.; ARRUDA K.M.; PEREIRA T.M. Apresentação da eficácia da vacina distribuída pelo SUS a partir de 2014 com base nos estudos FUTURE I, FUTURE II, e VILLA *et AL.* Acta Biomédica Brasiliensia. 2015.
- 20- QUINTÃO, J.H.C.; *et al.* Segurança da vacina quadrivalente contra o papilomavirus humano: Uma revisão Sistemática. 2014.
- 21- RIBEIRO, A.A; COSTA, M.C; ALVES, R. R. F; et al. HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. 2015
- 22- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Observed Rate Of Vaccine Reactions Human Papilloma Virus Vaccine. June. 2012.
- 23- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Weekly Epidemiological Record Reuelé epidémiologique hebdomadaire. 24 Oct. 2014.